

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ**

ЖИЛЮК Володимир Іванович

УДК 616.212 - 02 : 616.85]-092.9

**ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ НЕНАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ В УМОВАХ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕВРОТИЧНОГО СТАНУ**

14.03.05. – фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття вченого ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Мамчур Віталій Йосипович**,
кафедра фармакології та клінічної фармакології
Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України,
завідувач кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Громов Леонід
Олександрович**, завідувач відділу нейрофармакології,
Інститут фармакології та токсикології АМН України

доктор медичних наук, професор **Неруш Петро Опанасович**,
кафедра нормальної фізіології Дніпропетровської державної
медичної академії МОЗ України, завідувач кафедри

Провідна установа: Одеський державний медичний університет МОЗ України,
кафедра загальної та клінічної фармакології

Захист дисертації відбудеться “___” _____ 2002 року о “___” годині на
засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.550.01 в Інституті фармакології та
токсикології АМН України (03057, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту фармакології та
токсикології АМН України (03057, м. Київ, вул.Е.Потьє,14)

Автореферат розісланий “___” _____ 2002 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01.
кандидат біологічних наук

І.В.Данова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Вивчення болю має багатовікову історію, ця проблема і в теперішній час залишається серйозною та потребує значних зусиль для покращення якості та ефективності її терапії, оскільки больовим синдромом різної інтенсивності та тривалості страждають до 40% населення (D.I.Goldsein, I.H. Meador-Woodruff, 1991; А.М.Овечкин, А.В.Гнездилов, 1998). Основним способом позбавлення або полегшення болю являється використання знеболюючих засобів (Н.А.Осипова, 1998; В.В.Чурюканов, 1998). Більше 100 років анальгетики використовуються для медикаментозної терапії болю. Сьогодні найбільш доступними для використання при алгічних синдромах малої та середньої інтенсивності є група ненаркотичних анальгетиків. Тільки в США понад 1% населення використовують препарати цієї групи кожний день. Фармакологічну регуляцію болю за допомогою цих анальгетиків можна здійснити шляхом впливу на периферичні та центральні ланки передачі больових імпульсів (Е.Ю.Лемина, В.В. Чурюканов, 1995; Н.А.Осипова, 1998; В.В.Чурюканов, 1998). При цьому центральний компонент в анальгетичному ефекті ненаркотичних анальгетиків може бути пов'язаний з пригніченням продукції простагландинів в головному мозку (R. Bjorkman et al., 1994; I. Nishihara et al., 1995), з впливом на моноамінергічні компоненти ендогенної антиноцицептивної системи (Е.Ю.Лемина, В.В. Чурюканов, 1995; Х.Н.Ніу et al., 1994; В.В. Song et al., 1995), з можливою взаємодією з опіатергічними механізмами в ЦНС (R.Bjorkman, 1995; M.J.Christie et al., 1999; R. Bjorkman et al., 1992), з можливою мембраностабілізуючою, антиоксидантною активністю (Ю.И.Губский и др., 1994; F. Takayma et al.1994), в основі якої першочергово лежить гальмування процесів перекисного окислення ліпідів (В.А.Барабой, Д.А.Сутковой, 1997; Т.А.Девяткина, 1990, О.А. Подплетня, 2000).

Інтерес до визначення центрального механізму дії цих засобів останнім часом зріс і завдяки розробці простагландинової теорії механізму дії ненаркотичних анальгетиків, встановленню ролі простагландинів в функціонуванні утворень мозку, які мають відношення до больової реакції, та відкриттю двох різновидів циклооксигенази, в тому числі і в тканинах мозку (J.N. Cashman, 1996; J.M.A. Laird et al., 1997; P. Lipsky et al., 1998).

Накопичується все більше відомостей про участь циклооксигенази-2 в розвитку патологічних станів мозку і, зокрема, – хвороби Альцгеймера та підвищеної судомної готовності мозку (J.C.S. Braitner et al., 1997; W.F. Steward et al., 1997; P.L. McGeer et al., 1996).

За останні десять років відзначається зростання несприятливих психічних порушень, у структурі яких значне місце посідають невротичні розлади. Епідеміологічні дослідження, проведені раніше, дозволили виявити в різному ступені вираження невротичні розлади у 80 – 90% населення (А.М. Вейн, 1998; А.С. Никифоров, 1998; Б.В. Михайлов та ін., 1998; Н.Пазешкиан, 1996).

Поміж тим, існує цілий ряд літературних даних, які свідчать про те, що розвиток невротичної патології часто супроводжується зниженням порогу больового відчуття як в експерименті, так і в клініці (И.Я. Ашкинази, Е.А. Вершинина, 1998; М.Ф.Кудряшова, 1998) та проявою алгічних синдромів (Б.Д.Карвасарский, 1990). Однак на фоні інтенсивного вивчення проблеми болю та анальгезії залишаються мало дослідженими питання дії ненаркотичних анальгетиків в умовах патологічних станів мозку і в даному випадку – невротичних розладах. Є передумови вважати, що невротичний стан може змінювати анальгетичний ефект препаратів цієї групи, або анальгетичні засоби можуть впливати на клінічні прояви даної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана як фрагмент планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології та клінічної фармакології Дніпропетровської державної медичної академії "Особливості дії нейро- та психотропних лікарських засобів в умовах екстремальних ситуацій" (№ держреєстрації 0199UOO1559).

Мета і задачі дослідження. Визначити особливості центрального нейротропного компоненту знеболюючої дії ненаркотичних анальгетиків шляхом нейрофізіологічного дослідження функціонування утворень гіпокампо-ретикуло-неокортикальної системи головного мозку в умовах експериментального невротичного стану.

У відповідності до мети було визначено такі основні задачі дослідження:

1. Дослідити вплив анальгіну, диклофенаку-натрію, кеторолаку, ацетилсаліцилової кислоти та кетопрофену на больову чутливість, мнестичні процеси, поведінкові реакції, а також функціональну активність структур головного мозку та інтрацентральных взаємовідносин між ними у інтактних тварин.
2. Визначити рівень больового реагування, відтворення енграм пам'яті, поведінкових реакцій, а також функціональний стан утворень мозку та інтрацентральных взаємовідносин між ними у невротизованих тварин.
3. Визначити особливості фармакологічної реакції ненаркотичних анальгетиків у тварин з експериментальним невротичним станом, провести порівняльний нейрофізіологічний аналіз їх дії.

Об'єкт дослідження – функціональний стан фронтального неокортексу, головки хвостатого ядра, дорзального гіпокампу та ретикулярної формації середнього мозку в умовах експериментального невротичного стану.

Предмет дослідження – ненаркотичні анальгетики (анальгін, диклофенак-натрій, ацетилсаліцилова кислота, кеторолак, кетопрофен).

Методи дослідження. Нейрофізіологічні, фізіологічні, фармакологічні та статистичні методи.

Наукова новизна роботи. В роботі вперше проведений порівняльний аналіз знеболюючих властивостей анальгіну, диклофенаку-натрію, ацетилсаліцилової

кислоти, кеторолаку та кетопрофену в умовах експериментального невротичного стану.

Вперше виявлено зміни знеболюючої активності ненаркотичних анальгетиків в умовах експериментального неврозу.

Встановлено, що невротичний стан в експерименті характеризується підвищенням чутливості до ноцицептивних стимулів, зниженням рухової та орієнтовно-дослідницької активності та послабленням мнестичних процесів.

Практичне значення роботи. Вперше отримані експериментальні дані, які свідчать про зміни протибольової активності ненаркотичних анальгетиків в умовах невротичного стану, а саме – підвищується чутливість тварин до антиноцицептивної активності кеторолаку та диклофенаку натрію, на відміну від кетопрофену, чутливість до протибольової дії якого, навпаки, знижується.

Одержані результати можуть бути теоретичними передумовами для раціонального вибору знеболюючих засобів в умовах невротичних розладів.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно провів патентно-інформаційний пошук, налагодив модель експериментального невротичного стану на базі кафедри фармакології. Всі фізіологічні, нейрофізіологічні та фармакологічні дослідження, а також статистична обробка результатів та написання дисертації проведені дисертантом у повному об'ємі. Дослідження рівня кортизолу в крові щурів проведені на базі ЦНДЛ Дніпропетровської державної медичної академії.

Апробація роботи. Основні положення дисертації викладені та обговорені на засіданнях регіонального відділення товариства фармакологів України (Дніпропетровськ, 1998, 1999, 2000 років), II-му Російському конгресі по патофізіології (Москва, 2000), на III Національному конгресі анестезіологів України (Одеса, 2000), II-му Національному з'їзді фармакологів України (Дніпропетровськ, 2001), II-му конгресі “Всесвітній Інститут болю” (Істанбул, 2001), на V-й Школі-семінарі молодих вчених фармакологів України (Київ-Сколе, 2002).

Публікації. Результати дисертації опубліковані в 7 наукових роботах (3 статті – у фахових наукових журналах, решта робіт – в матеріалах і тезах конференцій та симпозіумів).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 129 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел (153 вітчизняних та 112 зарубіжних авторів). Текст ілюстрований 11 таблицями і 35 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Експериментальні дослідження виконані на 688 щурах-самцях лінії Вістар та 18 на кроликах породи Шиншила обох статей, які утримувалися на стандартному раціоні віварію медичної академії.

Дослідження нейротропних властивостей ненаркотичних анальгетиків проводилися на експериментальній моделі невротичного стану – “конфлікт аферентних збуджень” (Ф.П. Ведяєв, 1983), яка призводить до перенапруги інтегративних механізмів головного мозку та передбачає зведення до мінімуму впливу на організм шкідливих чинників. В якості екстерорецептивних подразників використовувалися: звук електричного дзвінка, світло електричної лампи та електричний струм порогової величини, який подавали на металеву підлогу автоматизованої камери. Модель формували на протязі 1 місяця – для щурів та 2 місяців – для кролів, кожного дня поміщуючи тварин на 2 години в умови невротичної ситуації. Критеріями сформованого розладу центральної нервової системи вважали порушення умовно-рефлекторної діяльності (тест “відкрите поле”, умовна реакція пасивного уникнення), поява неохайного вигляду, лисин, виразкових уражень шкіри та при контрольній секції - слизової шлунку, зміни рівня кортизолу в крові.

Визначення порогу больового реагування проводили за допомогою методу електричного подразнення кореня хвоста щурів (M.N. Carroll et al., 1960), з чіткою реакцією вокалізації, що в експериментальній фармакології болю та знеболювання розцінюється як показник залучення не тільки сегментарних (спинний мозок), але й надсегментарних (головний мозок) утворень ЦНС.

Поведінкові реакції вивчалися з використанням методу “відкрите поле” (Я. Буреш и др., 1991). До уваги брали показники горизонтальної і вертикальної рухливості, дослідницьку активність (кількість обстежених норок), емоційну напругу. Мнестичні процеси вивчали по відтворенню енграм пам’яті при виробленні умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) (Ю.С.Бородкін, Ю.В.Зайцев, 1986).

Нейрофізіологічні дослідження проводилися на кроликах з хронічно імплантованими в структури головного мозку біполярними електродами. Функціональний стан фронтального неокортексу, головки хвостатого ядра, дорзальної ділянки гіпокампу і ретикулярної формації середнього мозку оцінювали по рівневі збудливості цих мозкових утворень та характерові інтрацентральної відносин між ними (В.О. Крауз, 1969., В.Й. Мамчур, 1988). Запис біоелектричної активності проводився на 8-канальному електроенцефалографі Bioscript BST 1 (Німеччина). Рівень збудливості структур мозку визначали по співвідношенню компонентів поведінкових реакцій, які розвивалися при пороговій електростимуляції структур та змінами (візуальний аналіз) біоелектричної активності (В.І. Гусельников, 1976).

Досліджувалися такі препарати: ацетилсаліцилова кислота (аспізол для ін’єкцій) (“Bayer”, Німеччина) 200 мг/кг; кеторолак (“RANBAXY”, Індія) 5 мг/кг і 10 мг/кг; кетопрофен (“LEK”, Словенія) 5 мг/кг і 10 мг/кг; диклофенак-натрій (“Лекхім”, Україна) 10 мг/кг; метамізол (анальгін) (ВАТ “Дарниця”) 200 мг/кг. Дози препаратів відповідали прийнятим в експериментальних роботах на тваринах (Б.М. Клебанов,

1979; O. Reikeraas, L. Engebretsen, 1998; J.V. Roughan, P.A. Flecknell, 2001; O.A. Подплетня, 2000; B.I. Опришко, 1996).

Всі препарати вводилися щурам внутрішньоочеревинно, кролям - внутрішньом'язово за 30 хв. до початку дослідження. Отримані дані піддавались статистичній обробці із використанням критерію t Ст'юдента за допомогою комп'ютерної техніки (Intel Pentium III, программа Excel 2000) (С.Н. Лапач и др., 2001).

Результати досліджень та їх обговорення.

I. Вплив анальгетиків на больову, умовно- та безумовно-рефлектору активність і функціонування структур головного мозку у інтактних тварин.

Для порівняльного аналізу знеболюючих властивостей ненаркотичних анальгетиків, які досліджувалися, був використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щурів, при цьому реєстрацію больового порогу проводили по реакції вокалізації для демонстрації центрального компоненту в дії анальгетиків.

У інтактних тварин максимальний ступінь анальгезії представлений наступними величинами: для анальгіну - 51,5% ($P < 0,05$) (на 60^й хвилині після введення), диклофенак-натрію – 72% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), ацетилсаліцилової кислоти – 54,7% ($P < 0,05$) (на 60^й хвилині), кеторолаку (5 мг/кг) – 46% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), кеторолаку (10 мг/кг) – 79% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), кетопрофену (5 мг/кг) – 36,6% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), кетопрофену (10 мг/кг) – 60% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині).

В даних умовах використання анальгіну призводило до пригнічення рухової активності щурів в тесті “відкрите поле” на 19,6% ($P < 0,05$) та зниження числа заглядань в нірки на 19,7% ($P < 0,05$). Диклофенак-натрій також продемонстрував виражене пригнічення локомоторної (на 27,7%; $P < 0,05$) та орієнтовно-дослідницької діяльності (зменшення кількості вертикальних стійок та заглядань в нірки на 45,38% ($P < 0,05$) і 32,6% ($P < 0,05$) відповідно), а водночас з цим збільшував тривалість грумінгу на 26,27% ($P < 0,05$), що свідчило про емоційну стабільність тварин, які отримали даний препарат. Введення ацетилсаліцилової кислоти інтактним щурам у дозі 250 мг/кг призводило до обмеження горизонтальної активності дослідних тварин на 25,83% ($P < 0,05$) та вірогідне зменшення кількості ніркового рефлексу на 30,13% ($P < 0,05$); також явним було послаблення емоційного компоненту реакції у тварин, що відображувалося в обмеженні числа фекальних кульок на 36,28% ($P < 0,05$). Кеторолак призводив в першу чергу до пригнічення відчуття тривоги, страху, що проявлялося в зниженні числа болюсів на 81,8% ($P < 0,05$) та збільшенні кількості актів грумінгу на 23,14% ($P < 0,05$). Орієнтовно-дослідницька активність під впливом кеторолаку пригнічувалася в основному за рахунок обмеження кількості заглядань в нірки на 21,58% ($P < 0,05$). У щурів, які отримували одноразово кетопрофен, у

порівнянні з вихідним станом спостерігалось пригнічення горизонтальної рухової функції на 21,15% ($P < 0,05$) та зниження орієнтовно-дослідницької активності, переважно за рахунок зменшення кількості вертикальних підйомів на 45,6% ($P < 0,05$).

Застосування вказаних препаратів у інтактних тварин супроводжується і змінами в функціонуванні структур головного мозку. Так, диклофенак натрій і кеторолак знижують функціональну активність фронтального неокортексу (ФК) на 11,2%, 18% ($P < 0,05$) відповідно. По відношенню до дорзального гіпокампу (ДГ) ці препарати виявляють активуючу дію (+10,5% ($P < 0,05$) та +12,8% ($P < 0,05$) відповідно) на противагу анальгіну та ацетилсаліцилової кислоти, які проявляють депримуєчий вплив -11,8% ($P < 0,05$) та 16,3% ($P < 0,05$). Диклофенак натрій, крім цього, гальмує збудливість мезенцефалічної ретикулярної формації (РФ) на 14% ($P < 0,05$). На фоні дії диклофенаку натрію, кеторолаку і кетопрофену спостерігається зменшення активуючого впливу РФ середнього мозку на функціональну активність ФК.

II. Вплив анальгетиків на больову, умовно- та безумовно-рефлекторну активність у тварин з експериментальним невротичним станом.

Моделювання в наших умовах експериментального невротичного стану за методикою “конфлікт аферентних збуджень” в цілому збігається з феноменологічними ознаками даної патології мозку, що були описані іншими дослідниками (А.Н. Саньков, 1984; Н.Г. Вишневська, 1987; П.О. Неруш, 1991). В даних умовах показники больового відчуття піддослідної групи тварин вірогідно відрізнялися від контролю та характеризувалися зниженням порогу ноцицепції (реакція вокалізації на електрошкірне подразнення) в 1,31 рази ($P < 0,05$). Поряд з збільшенням сприйняття ноцицептивних подразників на фоні невротичної патології мозку, змінена в 2,15 рази і пам'ять на больовий вплив електричного струму, який є підкріплюючим стимулом при виробленні УРПУ. Крім цього, невротичний стан змінює поведінку тварин в тесті “відкрите поле”. На перший план в даному випадку виступає пригнічення рухової (зменшення кількості перетнутих квадратів на 36,08%; $P < 0,05$) та орієнтовно-дослідницької (зменшення числа вертикальних вставань на 40,4%; $P < 0,05$, та заглядань в отвори на 34,3%; $P < 0,05$) активності експериментальних тварин. Характерним також був і підвищений рівень кортизолу сироватки крові на 72% ($P < 0,05$).

Використання вказаних анальгетиків у тварин з експериментальним невротичним станом дало дещо іншу картину. Рівень болетамуючої активності анальгіну склав 47,2% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), диклофенак-натрію – 97,3% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), ацетилсаліцилової кислоти – 46,8% ($P < 0,05$) (на 60^й хвилині), кетопрофену (5 мг/кг) – 34,2% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), кетопрофену (10 мг/кг) – 46% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), кеторолаку (5 мг/кг) – 91,1% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині), кеторолаку (10 мг/кг) – 119,6% ($P < 0,05$) (на 90^й хвилині). Очевидно, що

експериментальна невротична патологія справляла різний по направленню вплив на дію ненаркотичних анальгетиків. В фармакологічному ефекті цих препаратів просліджується тенденція як до збільшення, так і для зменшення порогу болю в умовах неврозу, а також залежність ефекту від дози.

Так, кеторолак та диклофенак в даній ситуації суттєво підвищували свою антиноцицептивну активність (в 1,9 – 1,5 та 1,34 рази відповідно), кетопрофен продемонстрував тенденцію до зниження своєї активності, анальгін та ацетилсаліцилова кислота суттєво не змінювали свій протибольовий потенціал. Для кеторолаку, як і для кетопрофену, характерним був дозозалежний ефект – при зменшенні дози введеного препарату послаблювалася його болетамуюча ефективність.

Введення анальгетиків, тваринам з експериментальною патологією ЦНС призводить до змін поведінкових реакцій в тесті “відкрите поле”. В даних умовах диклофенак-натрій та кеторолак викликали переважне пригнічення емоційної реакції страху, ніж локомоцію. Кетопрофен, навпаки, в більшій мірі викликав пригнічення локомоторної активності у невротизованих тварин.

Розглядаючи питання про вплив анальгетиків на мнестичні процеси, необхідно відмітити, що всі досліджені нами засоби не впливали на відтворення енграм пам’яті як у інтактних тварин, так і у тварин з експериментальним невротичним станом.

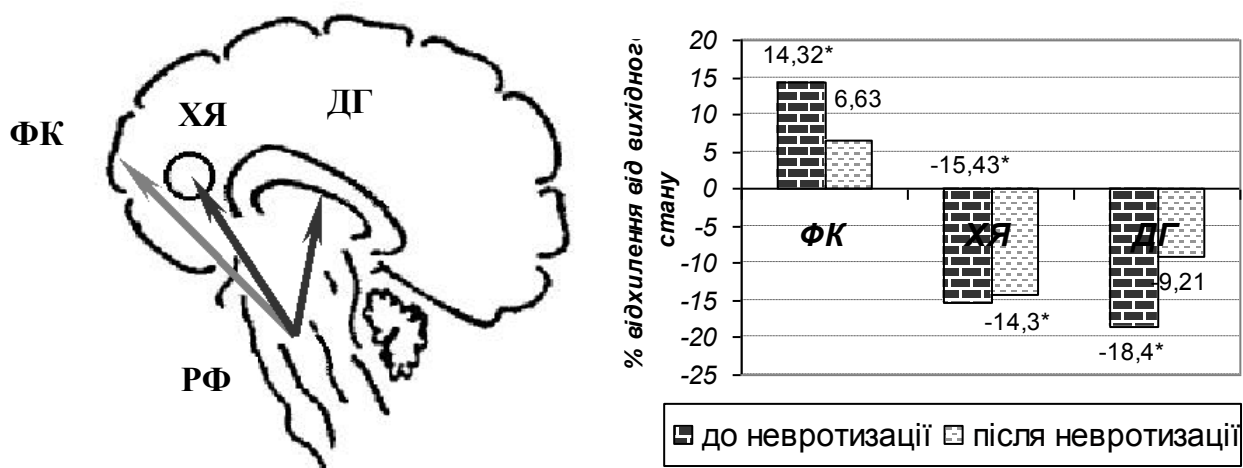
III. Нейрофізіологічний аналіз дії ненаркотичних анальгетиків в умовах експериментального невротичного стану.

Дисперсія у характеристиці фармакологічної відповіді інтактних тварин і тварин з експериментальною патологією мозку на дію ненаркотичних анальгетиків проявляється не лише у зміні загальної біологічної реакції, але й відбивається на функціональному стані структур головного мозку.

В умовах сформованого невротичного стану (модель “конфлікт аферентних збуджень”) у кролів нами було виявлено підвищення збудливості ДГ (+18%; $P < 0,05$) та мезенцефалічної РФ (+17%; $P < 0,05$) у експериментальних тварин. Також, характерною рисою в цей час були протилежні зміни збудливості фронтального неокортексу та головки хвостатого ядра (ХЯ), які супроводжувалися пригніченням функціональної активності даних утворень мозку на 26,7% ($P < 0,05$) та 28% ($P < 0,05$) відповідно.

Інтрацентральні взаємовідносини між структурами в умовах експериментального неврозу характеризувалися лише незначною тенденцією до підвищення викликаної активності ФК після попереднього підпорогового подразнення РФ, а також достовірним зменшенням майже в 2 рази гальмівного впливу РФ по відношенню до ДГ (рисунок). Депримує дія РФ по відношенню до ХЯ практично не змінювалася у порівнянні з показниками до початку невротизації.

Формування специфічної внутрішньомозкової функціональної організації, виявлене нами при вивченні рівня збудливості структур головного мозку та характеру їх інтрацентрального взаємовідносин, характерні для невротичного стану, створеного за допомогою методики “конфлікт аферентних збуджень”, принципово співпадає з даними, які були отримані іншими дослідниками (А.Н.Саньков, 1984; Н.Г. Вишневська, 1987).



Рисисунок. Зміни збудливості структур головного мозку після попереднього підпорогового подразнення ретикулярної формації середнього мозку експериментальних тварин до невротизації та після неї.

Примітка: * – $P < 0,05$ – вірогідні відмінності по відношенню до вихідного стану

Узагальнення та аналіз власних експериментальних даних показали можливість виділення деяких загальних закономірностей та особливостей реагування мозкових структур на фоні введення анальгетиків інтактним тваринам і тваринам з патологічним станом.

При порівняльному аналізі дії ненаркотичних анальгетиків на моделі експериментального невротичного стану і у інтактних тварин відмічено, що кеторолак виявляє, диклофенак-натрію збільшує, на відміну від інших анальгетиків, пригнічення збудливості мезенцефалічної РФ в умовах патології ЦНС. Ці ж препарати в даних умовах втрачають гальмівну дію відносно фронтального неокортексу (таблиця).

Кетопрофен у тварин з експериментальною невротичною патологією збільшує свій активуючий вплив на функціональний стан дорзального гіпокампу та гальмівний відносно фронтального неокортексу.

Ацетилсаліцилова кислота та анальгін у інтактних тварин пригнічували активність дорзальної ділянки гіпокампу, тоді як в умовах експериментального неврозу рівень функціонування цієї структури практично не змінювався. Аналіз

збудливості структур головного мозку також показав зниження показника активності фронтального неокортексу і хвостатого ядра та підвищення – ретикулярної формації середнього мозку і дорзального гіпокампу.

Кеторолак, диклофенак натрій і кетопрофен у тварин з нормально функціонуючою ЦНС зменшували активуючий вплив мезенцефалічної РФ відносно фронтального неокортексу, тоді як в умовах патологічного стану мозку жоден з досліджених лікарських засобів не впливав на внутрішньо центральні відносини між структурами.

Таблиця

**Вплив ненаркотичних анальгетиків на рівень збудливості
структур головного мозку у інтактних кролів (Ін)
та кролів з експериментальним невротичним станом (ЕН)**

№ п/п	Структури		Доза, мг/кг	ФК	ХЯ	ДГ	РФ
	Умови експерименту						
1.	Анальгін	Ін.	200	+4,2	-6,1	-11,8*	+4,6
		ЕН		+2,4	-3,7	-7,2	+5,7
2.	Диклофенак-натрій	Ін.	10	-11,2*	+3,7	+10,5*	-14,5*
		ЕН		-6,5	+5,6	+12*	-16*
3.	Ацетилсаліцилова кислота	Ін.	250	-5,6	-6,6	-16,3*	-6
		ЕН		-4,3	-7	-7,6	-8,3
4.	Кеторолак	Ін.	10	-18*	6,5	+12,8*	+3,3
		ЕН		-7,5	+2,8	+13,5*	-18,2*
5.	Кетопрофен	Ін.	10	-9,1	+8,1	+14,2*	-10,6
		ЕН		-16.6*	+3,8	+17,9*	-3.8

Примітки: (+) – підвищення рівня збудливості структури в % від вихідних величин,
(-) – зниження його після попереднього підпорогового подразнення РФ;
* – $P < 0,05$ – вірогідні відмінності по відношенню до рівня збудливості вихідного стану;

Таким чином можна зробити висновок, що досліджений ненаркотичний анальгетик кетопрофен (10 мг/кг) викликає поглиблення відхилень функціонування структур головного мозку в умовах експериментального неврозу, що співпадає з зниженням в 1,24 рази його болетамуючої активності.

Диклофенак-натрій та кеторолак в даних умовах проявляють себе як антагоністи патологічних змін збудливості структур мозку: вони пригнічують активність

ретикулярної формації середнього мозку, що співпадає з підвищенням їх анальгетичного ефекту.

Цікавим є факт кореляції між анальгетичною активністю препаратів та направленістю їх дії на збудливість структур мозку при патології.

Нами було показано, що формування у тварин моделі хронічного психоемоційного стресу приводить до збільшення чутливості до болю.

Таким чином, застосування анальгетиків, які потенціюють порушення в нейрофізіологічній картині мозку при експериментальному неврозі, призводить до послаблення їх знеболюючого потенціалу, що відмічалось у кетопрофену. Пригнічення ненаркотичними анальгетиками, а саме диклофенак-натрієм та кеторолаком активності мезенцефалічної ретикулярної формації, викликало позитивні зрушення відносно патології мозку та призводило до підвищення їх антиноцицептивних властивостей.

ВИСНОВКИ

1. Анальгін, диклофенак-натрій, ацетилсаліцилова кислота, кеторолак та кетопрофен у відповідь на електрошкірне подразнення (реакція вокалізації із залученням утворень не тільки спинного, але й головного мозку) доводять свою анальгетичну активність у інтактних тварин. За проявом антиноцицептивних властивостей в максимальній анальгетичній дозі досліджені препарати розташовуються у наступній послідовності: кеторолак > диклофенак > кетопрофен > АСК \geq анальгін.

2. Застосування вказаних препаратів супроводжується змінами функціонування структур головного мозку у інтактних тварин. Так, диклофенак натрій і кеторолак знижують функціональну активність фронтального неокортексу на 11,2% та 18% ($P < 0,05$) відповідно. По відношенню до дорзального гіпокампу ці препарати виявляють активуючу дію на протизагугу анальгїну та ацетилсалїциловїй кислотї, якї проявляють депрїмуєущий вплив. Диклофенак натрій, крім цього, гальмує збудливість мезенцефалїчної РФ на 14% ($P < 0,05$). На фонї дії диклофенаку натрію, кеторолаку і кетопрофену спостерїгається зменшення активуючого впливу РФ середнього мозку на функціональну активність ФК.

3. В умовах експериментального невротичного стану спостерїгаються змїни їнтегративних функцій центральної нервової системи: збїльшується чутливість до болю в 1,3 рази, погїршується пам'ять на ноцицептивні подразники в 2 рази, що супроводжується станом тривоги, низькою руховою та дослідницькою активністю.

4. В основї змін больового реагування при невротичній патологїї лежить підвищення функціональної активності ретикулярної формації середнього мозку та дорзального гіпокампу, а також пригнічення фронтальної ділянки неокортексу та головки хвостатого ядра. В свою чергу, послаблюється активуючий вплив

мезенцефалічної ретикулярної формації по відношенню до фронтальної кори в 2 рази. При цьому також втрачається гальмівний контроль ретикулярної формації по відношенню до дорзального гіпокампу.

5. Перебудова функціональної організації утворень лімбіко-ретикуло-неокортикальної системи мозку в умовах експериментального невротичного стану вносить зміни в болетамуючу ефективність ненаркотичних анальгетиків. Кеторолак та диклофенак натрію в середньому 1,5 та 1,35 рази відповідно підсилюють свою антиноцицептивну активність у тварин з експериментальним неврозом (в порівнянні з умовами нормально функціонуючої ЦНС). Кетопрофен, навпаки послаблює її в середньому в 1,3 рази; анальгезуючий вплив анальгін та ацетилсаліцилової кислоти залишається без змін.

6. Ненаркотичні анальгетики, що досліджувалися, не впливають на мнестичні процеси у тварин як в умовах норми, так і при експериментальному невротичному стані.

7. Досліджені анальгетики здатні впливати на збудливість структур головного мозку у невротизованих тварин: диклофенак натрій і кеторолак в умовах сформованої патології мозку не змінюють свій активуючий вплив по відношенню до дорзального гіпокампу, зменшують гальмівний – на функціональний стан фронтального неокортексу та викликають гальмування мезенцефалічної ретикулярної формації на 16% та 18,2% ($P < 0,05$). При введенні кетопрофену, навпаки, спостерігається поглиблення відхилень збудливості між структурами в умовах експериментального неврозу, а саме, збільшується активуючий вплив на дорзальний гіпокамп та збільшується гальмівний на фронтальний неокортекс (16,6% ($P < 0,05$)). Ацетилсаліцилова кислота та анальгін не викликають змін збудливості досліджених структур головного мозку в умовах експериментального невротичного стану.

8. Виявлені в експерименті особливості нейрофармакологічних механізмів антиноцицептивної дії ненаркотичних анальгетиків в умовах невротичних розладів можуть служити основою для розробки науково-методичних рекомендацій раціонального використання анальгетиків у хворих з даною патологією, а саме - можливе зменшення дози кеторолаку та диклофенак-натрію, які проявляють виражений анальгетичний ефект.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Порівняльний аналіз нейротропних особливостей дії кеторолаку та метамізолу // Медичні перспективи. - 2001. – Т. VI, №3. – С. 13 - 16.
2. Патологічний стан головного мозку змінює антиноцицептивну дію ненаркотичних анальгетиків // Ліки – 2000, №1-2. – С. 13 – 16. (в спіавт. Мамчур В.И., Опришко В.І.). [Особистий внесок дисертанта 25%].

3. Експериментальний аналіз нейрофізіологічних та нейрохімічних властивостей диклофенак-натрію // Ліки.- 2001, № 1. – С. 23 – 27. (в співавт. Мамчур В.И., Подплетня О.А.). [Особистий внесок дисертанта 50%].
4. Нейрофізіологічний аналіз зміни рівня больового реагування у тварин при експериментальному невротичному стані та підвищеній судомній готовності мозку // Фізіологічний журнал . – 1998. – Т. 44, №3. – С.41. (в співавт. Мамчур В.И., Опришко В.І.)
5. Влияние стрессорных факторов на перекисное окисление липидов в различных отделах головного мозга // Тез. докл. II Национального конгресса по патофизиологии. – Москва, 2000. – С. 194 (в соавт. Мамчур В.И., Скочко-Волкова Т.А., Зленко Е.Т., Опришко В.И., Подплетня Е.А., Демченко Е.М., Романенко Л.А.)
6. Нейротропные механизмы анальгезирующего действия кеторолака в эксперименте // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія (Матеріали III Національного конгресу анестезіологів України). – Одеса. - 2000, №1(д). – С.64.
7. Neurophysiological and biochemical mechanisms of nociception in condition of functionally altered brain state // Abstr. from 2nd World congress of world institute of pain. - Istanbul. – 2001. – P. 211. (with V.Mamchur, V. Oprishko, E. Podpletnyaya).

АНОТАЦІЇ

Жилюк В.І. Особливості дії ненаркотичних анальгетиків в умовах експериментального невротичного стану. – Рукопис

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Інститут фармакології і токсикології АМН України, Київ, 2002.

В дисертації наведені результати вивчення впливу ненаркотичних анальгетиків на функціональний стан структур головного мозку тварин з метою виявлення особливостей центрального нейротропного компонента знеболюючої дії анальгін, диклофенак-натрію, ацетилсаліцилової кислоти, кеторолаку та кетопрофену в умовах норми та експериментального невротичного стану. Отримані експериментальні дані про зміни в болетамуюй активності ненаркотичних анальгетиків мозку в умовах експериментального невротичного стану. Доведена важливість ролі змін біоелектричної активності фронтального неокортексу, дорзальної ділянки гіпокампу та ретикулярної формації середнього мозку в умовах експериментальної патології на показники антиноцицептивного потенціалу ненаркотичних анальгетиків.

Ключові слова: експериментальний невротичний стан, анальгін, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак-натрій, кетопрофен, кеторолак, збудливість структур мозку, корково-підкоркові функціональні взаємовідносини.

Жилюк В.И. Особенности действия ненаркотических анальгетиков в условиях экспериментального невротического состояния. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев, 2002.

В работе представлены данные изучения влияния ненаркотических анальгетиков на функциональное состояние структур головного мозга животных с целью выявления центрального нейротропного компонента обезболивающего действия анальгина, диклофенак-натрия, ацетилсалициловой кислоты, кеторолака и кетопрофена в условиях нормы та экспериментального невротического состояния.

В условиях экспериментального невротического состояния наблюдаются изменения интегративных функций центральной нервной системы: увеличивается чувствительность к боли при электрокожном раздражении (реакция вокализации) в 1,3 раза ($P < 0,05$), ухудшается память на ноцицептивные раздражители по тесту УРПИ, что сопровождается состоянием тревоги, сниженной двигательной и исследовательской активностью.

В основе изменений болевой чувствительности при невротической патологии лежит повышение функциональной активности ретикулярной формации среднего мозга и дорсального гиппокампа в 1,18 и 1,17 раза соответственно, а также угнетение фронтального неокортекса и головки хвостатого ядра на 26,67% ($P < 0,05$) и 28,2% ($P < 0,05$) соответственно. При этом ослабляется активирующее влияние мезенцефалической РФ по отношению к фронтальному участку коры больших полушарий и утрачивается тормозной контроль ретикулярной формации по отношению к дорсальному гиппокампу.

Перестройка функциональной организации образований лимбико-ретикулярно-неокортикальной системы мозга в условиях экспериментального «конфликта афферентных возбуждений» вносит изменения в болеутоляющую активность ненаркотических анальгетиков. Кеторолак и диклофенак-натрия в среднем в 1,5 и 1,35 раза соответственно усиливали свою антиноцицептивную активность у животных с экспериментальным неврозом (в сравнении с условиями нормально функционирующей ЦНС). Кетопрофен, наоборот снижал ее в среднем в 1,3 раза; анальгезирующее влияние анальгина и ацетилсалициловой кислоты оставалось без изменений.

Исследуемые анальгетики способны влиять на возбудимость структур головного мозга у невротизированных животных: диклофенак-натрий и кеторолак в условиях сформированного патологического состояния мозга не изменяли свое активирующее влияние по отношению к дорсальному гиппокампу, уменьшали тормозное – на функциональное состояние фронтального неокортекса, при этом вызывали торможение мезенцефалической ретикулярной формации. При введении кетопрофена, наоборот, наблюдалось углубление отклонений возбудимости между

структурами в условиях невроза: увеличивалось активирующее влияние на дорзальный гиппокамп и угнетающее на фронтальный неокортекс. Ацетилсалициловая кислота и анальгин не вызывали изменений возбудимости исследуемых структур головного мозга в условиях «конфликта афферентных возбуждений».

Ключевые слова: экспериментальное невротическое состояние, анальгин, ацетилсалициловая кислота, диклофенак-натрий, кетопрофен, кеторолак, возбудимость структур мозга, функциональные корково-подкорковые взаимоотношения.

Zhylyuk V.I. The action of non-opiate analgesics in experimental neurosis. – Manuscript.

Dissertation for competition of candidate of medical sciences degree for specialty 14.03.05 – pharmacology. Institute of Pharmacology and Toxicology Academy of medical Science of Ukraine, Kyiv, 2002.

The results of studies of the effect of non-narcotic analgesics on functional status of brain structures in rats for revelation of features of central neurotropic component of analgesia of analgin, diclophenak sodium, acetylsalicylic acid, ketorolac and ketoprophen were presented in dissertation. Has been show that non-narcotic analgesics have effect on central mechanisms of pain activity in condition of experimental neurotic status. Furthermore, the greatest role of changes of bioelectric activity of frontal neocortex, dorsal hippocampus and reticular formation in antinoneceptive action of non-narcotic analgesics was determined.

Key words: experimental neurosis, non-opiate analgesics, cortico-subcortical functional correlation.